

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 63-287462

(43)Date of publication of application : 24.11.1988

(51)Int.Cl.

A23L 1/305
A61K 35/78
A61K 37/18

(21)Application number : 62-124744

(71)Applicant : FUJI OIL CO LTD

(22)Date of filing : 21.05.1987

(72)Inventor : KIMOTO MINORU
MATSUO TAKAAKI
YAMAMOTO TAKASHI
HASHIMOTO YUKIO

(54) PEPTIDE NUTRIENT AGENT

(57)Abstract:

PURPOSE: To provide the titled nutrient agent containing a specific oligopeptide as a main component, having excellent taste and flavor, free from disagreeable bitter taste, quickly and highly absorbable through digestive tracts and suitable for the nutrition in digestion and absorption function disorder, remedy for malnutrition, baby food, etc.

CONSTITUTION: The objective nutrient agent is produced by using an oligopeptide having a peptide chain length of 2W10, preferably 3W6 as a main component. The peptide is preferably those produced by hydrolyzing soybean protein at pH7W9 in the presence of endo- and exo-type proteases produced by microorganism belonging to Aspergillus genus or Streptomyces genus and inactivating the enzyme.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

BEST AVAILABLE COPY

⑫ 公開特許公報(A)

昭63-287462

⑬ Int.Cl.⁴A 23 L 1/305
A 61 K 35/78
37/18

識別記号

ADD

庁内整理番号

6840-4B
8413-4C
8615-4C

⑭ 公開 昭和63年(1988)11月24日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全16頁)

⑮ 発明の名称 ペプチド栄養剤

⑯ 特 願 昭62-124744

⑰ 出 願 昭62(1987)5月21日

特許法第30条第1項適用 昭和62年5月5日 日本栄養・食糧学会発行の「第41回日本栄養・食糧学会総会講演要旨集」に発表

⑱ 発 明 者	木 本	実	大阪府泉佐野市羽倉崎2丁目5番2-605
⑱ 発 明 者	松 尾	高 明	大阪府泉南市信達岡中973-34
⑱ 発 明 者	山 本	孝 史	大阪府泉佐野市旭町2-39 103号
⑱ 発 明 者	橋 本	征 雄	大阪府岸和田市東ヶ丘町808-399
⑲ 出 願 人	不二製油株式会社		大阪府大阪市南区八幡町6番1
⑳ 代 理 人	弁理士 門 脇 清		

明 細 書

1. 発明の名称

ペプチド栄養剤

2. 特許請求の範囲

1 ペプチド鎖長2~10、好ましくは3~6のオリゴペプチドを主体とするペプチド栄養剤。

2 オリゴペプチドがダイズ蛋白由来である特許請求の範囲第1項記載の剤。

3. 発明の詳細な説明

【発明の利用分野】

本発明は、手術後又は慢性肺炎の如き消化吸収能低下時の栄養補給、栄養不良又は拒食症等による栄養失調の治療、離乳食、運動前後の栄養補給等の目的に利用されうるペプチド栄養剤に関する。

【背景】

動物体を構成する細胞は全て蛋白質を主要な要素として構成されているが、動物自身は無機窒素化合物から蛋白質を合成する機能を持っていないので、成長のため必要とする蛋白質乃至新陳代謝

のため尿素、尿酸その他の形で失われる蛋白質は、全て食物の形で摂取されなければならない。

ところが、消化管の機能が低下している手術後、拒食症、飢餓等による栄養失調状態下においては、通常の食物の形で栄養補給は困難であり、このため、消化管になるべく負担をかけないで人体が吸収し易い形で多量の蛋白質を補給する必要がある。労働や運動の途中若しくはその後のように、代謝機能が亢進し、汗による窒素の損失が著しいときも栄養補給が望ましい。

このため、これまで採用されてきた一方法は、アミノ酸の形での静脈注射乃至点滴であるが、アミノ酸は電解質であるから、浸透圧の関係で高濃度にすることはできず、従ってこの方法では、成人所要蛋白量1.25g/kg/日の基準を満足するのは困難である。

そこで、肉エキス、カゼイン、卵白等の良質蛋白質の加水分解物又はアミノ酸等を経口的又は経腸的に投与する方法が普通に行われているが、味、風味等の点で不満足な点が少なくない、なお

アミノ酸混合物は、人工的に低栄養状態に置かれた動物の回復食として最も優れているが、強い苦みを有するため、ヒト用の経口栄養剤としては不向きである。

【発明の目的】

以上の事情に鑑み、本発明は、風味が佳良で、嫌な苦みが無く、しかも消化管よりの吸収が急速かつ良好であるペプチド栄養剤を提供するのを目的とする。

【目的達成のための手段】

本発明者は、風味が佳良で、嫌な苦みが無く、しかも消化管よりの吸収が急速かつ良好であるペプチド栄養剤を開発する目的で多くの蛋白質及びペプチド類に付き研究を進めたところ、ここに蛋白質の酵素分解により得られたペプチド鎖長2～10、好ましくは3～6程度のオリゴペプチドを主体とする組成物が、略々上記要求を満足することを見出した。本発明はこの知見に基づくものであって、その要旨は、ペプチド鎖長2～10、好ましくは鎖数3～6のオリゴペプチドを主体とする

ペプチド栄養剤に存する。以下、発明の詳細に付き記載する。

◇主剤

本発明の主剤であるペプチド鎖長2～10、好ましくは3～6のオリゴペプチドは、栄養価に優れた任意の蛋白質を好ましくはアスペルギルス属又はストレプトマイセス属微生物の産生するエンド型及びエキソ型プロテアーゼの存在下に弱酸性乃至弱アルカリ性(pH6～10、好ましくは7～9)で加水分解後、不溶物を除去し、更に酵素を失活させることにより得られる。この酵素処理液を乾燥させたものは水に易溶の白色粉末で、約5～35%程度の遊離アミノ酸を夾雑するが、苦みを全く又は殆ど有しない(参考までに、同じ蛋白質原料をバチルス・ズブチリス(枯草菌)起源の酵素又はペプシンで分解したものは、2.5～4.0%程度の遊離アミノ酸を夾雑するに過ぎないが、味は極めて苦い)。なお蛋白質としては、必須アミノ酸バランスがとれたものである限りどんなものでもよいが、殊にダイズ蛋白質は、価格、アミノ酸バランス

等の点で実用上好ましい。

◇添加物

實際上、栄養的バランスを整え、かつは経口投与時の風味を一層良くするため、易消化性の含水炭素、脂質、ビタミン類、ミネラル類等の栄養性添加物や調味料、甘味料、香料、色素等の呈味、増臭剤及び外観改善剤を配合することができる。具体的な栄養性添加物の例としては、例えば澱粉、デキストリン、葡萄糖、麦芽糖、乳糖、脱脂乳、卵黄粉末、卵黄油、麦芽抽出物、中鎖脂肪酸、ビタミンA、チアミン、ニケタミド、リボフラビン、ビリドキシン、ナイアシン、パントテン酸、シアノコバラミン、L-アスコルビン酸、 α -トコフェロール、食塩、塩化カリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウム、乳酸鉄等が例示される。

以上の各成分は、通常緊密に混合した粉末状態で防湿性袋、瓶、缶等内に密封して保存又は流通されるが、所望により飲料、ゼリー、顆粒剤、錠剤、カプセル剤等の形態に製剤化されてもよい。

【作用】

三週間無蛋白質食で飼養され、低蛋白質状態に陥った動物に、回復食として①蛋白質食(10%カゼイン)、②発明ペプチド食(10%ペプチドに0.12%のメチオニンを補足)、③アミノ酸食(ペプチド食と同組成のアミノ酸混合物食)を三週間投与したところ、回復食最終日には各群共同程度の回復状態を示したが、回復期初期(食餌切り替え後数日間)では①群に比べて②群及び③群の方が摂食量、体重増加及び蛋白効率(PEP)の諸点で優れていることが判った。また回復期の血漿成分変化でも、②及び③群の血中尿素濃度が①群のそれに比べて有意に低く、生体内で窒素がより有効に利用されていることが示唆された。なお、食餌条件の変化に因る栄養状態変化に即応する指標の一つとして知られているトランスフェリン(Transferrins)濃度においても、食餌切り替え日当日から速やかな上昇が認められ、回復食給餌全期間を通じて②群及び③群の方が①群より高い値を示

した。

更に、無蛋白食給餌期間を八週間に延ばした極めて厳しい低栄養状態のおかれた動物においても、②群及び③群の動物は摂食量、体重回復及びPERの何れもが①群に比べ有意に優れており、例えば低栄養期前の体重に復帰するのに必要な要した日数及びそのための摂食量何れにおいても②及び③<①の順となった。これらの実験的事実は、発明オリゴペプチドが従来良質の蛋白とされるカゼインに比し、アミノ酸混合物と同様に、栄養改善及び成長回復効果において優れていることを示すものである。

次に発明ペプチド②とアミノ酸混合物③を対比すると、両者の25%溶液を動物(ラット)に体重100g当たり1ml強制投与したとき、胃及び腸の内容物量、残存窒素量共に前者の方が小であり、胃腸の膨らみも前者がより小さかった。更に消化管から吸収されたアミノ酸が門脈内へ出現する時間も、前者では投与後5分目から急速に濃度が上昇するのに反し、後者では出現がより遅く、かつ

濃度の上昇も緩慢であった。

これらの実験事実から、発明ペプチドが公知のアミノ酸混合物に比し急速吸収性の点で勝ることが窺われ、本ペプチドが、急速な栄養補給を必要とする生理的又は病的状態、例えばスポーツその他の激しい消耗後又は手術後の早期体力回復のための即効的栄養補給剤として価値的であろうことが推測される。

【実施例】

以下、実施例により上記推論の基礎となった実験の内容及び結果並びに処方例に付き記述するが、記述は当然説明用のものであって、発明思想の内外延を画するものではない。

実施例1 (低栄養からの回復試験)

(A) 実験条件

- (1) 動物：5週齢のSD系6アルビノラット(体重約100g)、一群6匹。
- (2) 飼育条件：1週間、市販固形飼料で予備飼育後、試験食を投与。

(以下余白)

(3) 試験食の組成(重量部)

	無蛋白食	蛋白食*
蛋白源**	0	1.2
スターチ	58	50
シュクロース	29	25
コーン油	5	5
ミネラル混合物***	5	5
ビタミン混合物***	1	1
セルロース粉末	2	2

*蛋白食は①カゼイン、②発明ダイズ蛋白オリゴペプチド****、③アミノ酸混合物(②及び③には粗蛋白に対しメチオニンを1.2%補足)。

**粗蛋白換算10%。

*** オリエンタル酵母精製。

****分析値

(イ) 一般分析

水分	6.0%
粗蛋白含量(N×6.25)	83.2%
灰分	5.8%

糖質その他 5.0%

(ロ) 粗蛋白分析

NSI(水溶性窒素指数)	99.1
TCA可溶性蛋白(15%TCA)	98.8%
平均ペプチド鎖長(TNBS法)	3.3
遊離アミノ酸	19.9%

(ハ) アミノ酸分析

トレオニン	3.7
イソロイシン	3.4
フェニルアラニン	5.0
システイン	1.1
メチオニン	1.2
バリン	4.4
イソバリン	4.5
ロイシン	7.2
リジン	6.4
トリプトファン	1.4
ヒスチジン	2.2
アスパラギン酸	12.1
セリン	5.3
グルタミン酸	20.9
プロリン	5.3
アラニン	4.0
グルタミン	4.0
アスパラギン	7.9

(8) 実験結果

第1図～第6図に示される。

- (1) 体重の回復(第1図)：3週間無蛋白区に

おける原体重への回復は、第1図が示す通り、蛋白食投与後、アミノ酸食群、オリゴペプチド食群及びカゼイン食群の順に早くなり、夫々6.8、7.2及び7.8日を要した。8週間無蛋白区においても傾向は同様で、夫々9.5、10.2及び11.4日を要した。なお3週間無蛋白区においては、カゼイン食群投与2日後迄はオリゴペプチド食群の方がアミノ酸食群より体重の回復が早かったことが注目される。

(2) 摂食量(第2図)：3週間無蛋白区における摂食量は、オリゴペプチド食群が最も多く、カゼイン食群とアミノ酸食群は殆ど同じであった。

(3) 蛋白効率(第3図)：3週間無蛋白区では蛋白効率(PER)はアミノ酸投与区、オリゴペプチド食群及びカゼイン食群の順に低下した。8週間無蛋白区では、PERは3日後迄オリゴペプチド食群が最も高かった。この結果から、本発明のオリゴペプチドは、特に急速な栄養補給に好適であるべきことが窺知される。

(4) 血漿尿素窒素濃度(第4図)：3週間無蛋白区において、血漿中の尿素窒素濃度は、アミノ酸食群及びオリゴペプチド食群が明らかに低く、投与窒素の利用性が優れていることが分かった。なお、投与3日後ではオリゴペプチド食群の窒素濃度が最も低く、この点でもこの即効性が示唆される。

(5) 血漿トランスフェリン濃度(第5図)：3週間無蛋白区において、血漿中のトランスフェリン蛋白濃度は、アミノ酸食群及びオリゴペプチド食群が明らかに高く、これらの窒素利用性が優れていることが示唆された。

実施例2(消化管からの消失試験)

(A)実験条件

(1) 動物：体重210～230gのSD系8アルビノラット、一群6匹。

(2) 方法(第15図参照)：24時間絶食させたラットにゾンデを用いて試料を強制投与し、1～3時間後にエーテル麻酔下に胃及び小腸を摘出し、夫々の内容物を生理食塩水15mlを用いて

洗い出し、ケルダール法により該消化管内容物の窒素含量を分析する。

(3) 実験条件：次表の通り：——

内 容		実験番号***		
		I	II	III
試料	蛋白質(ラクトアルブミン)	○	○	○
	蛋白質(カゼイン)	—	○	○
	発明ペプチド*	○	○	○
	アミノ酸混合物**	○	○	○
	対照(ブランク)	—	○	○
投与量	粗蛋白換算(%)	25	10	10
	体重100g当たり 液量(ml)	1.0	2.5	1.0
測定時	1時間後	○	○	○
	2時間後	○	—	—
	3時間後	○	—	—

* 組成上、発明ペプチドにアミノ酸を配合。

** 組成上、アミノ酸を配合。

*** 結果(第6図～第14図参照)：

結果は第6図乃至第14図に要約される(第6

図は胃内残存窒素量、第7図は小腸内残存窒素量、第8図は、消化管内残存窒素量(第6図と第7図の合計値)、第9図は胃内容物量、第10図は小腸内容物量、第11図は投与量に対する胃内容物減少率、第12図は、投与量に対する胃内残存窒素の比率、第13図は、投与量に対する小腸胃内残存窒素の比率、第14図は投与量に対する消化管内残存窒素の比率を示すグラフである。)

第6図～第9図から、発明オリゴペプチドの消化管内吸収は最も速やかで、ラクトアルブミンに比べなお速やかな吸収を示すのに反し、体重回復実験では最良とされるアミノ酸混合物は、吸収速度の点で最低であった。この成績が実験方法如何により殆ど変動しないことは、第12図～第14図、殊に第14図から明白である。投与されたオリゴペプチドの68～73%は投与後3時間胃内に消化管内から消失する。

また消化管内の液量を調べた第9図～第10図

においても、アミノ酸投与群の吸収は1～2時間後迄は明らかに低く、3時間後に各試料略々同一の値となる。特に投与量に対する胃内容物の減少率を見た第6図によると、アミノ酸混合物は最初の1時間は殆ど吸収されず、その後徐々に吸収されることが窺われ、急速な吸収を期待できないことが判る。

以上の結果を総合すると、本発明に係るオリゴペプチドは、吸収速度及び吸収率の何れにおいてもラクトアルブミンに遜色が無く、寧ろ後者に勝るものであると結論される。

実施例3 (処法例)

実施例1のダイズオリゴペプチド	82.4 部
シクロデキストリン	3.8 部
イノシン酸	0.069部
クエン酸	9.61 部
還元麦芽糖	4.1 部
バインフレーター	0.04 部
水	300.9 部

時小腸内容物量を示す図、第11図は、投与量に対する経時胃内容物減少率を示す図、第12図は、投与量に対する経時胃内残存窒素の比率を示す図、第13図は、投与量に対する経時小腸内残存窒素の比率、第14図は、投与量に対する消化管内残存窒素の比率を示す図、第15図は、動物実験方法を図解した略図である。図中の符号、パラメータその他の意味は各図中に記載される。

以上を緊密に混合して栄養補給用経口栄養剤とする。このものは、急速な栄養補給を必要とする生理的又は病的状態、例えばスポーツその他の激しい消耗後又は手術後の早期体力回復のための即効的栄養補給剤として有利に利用される。

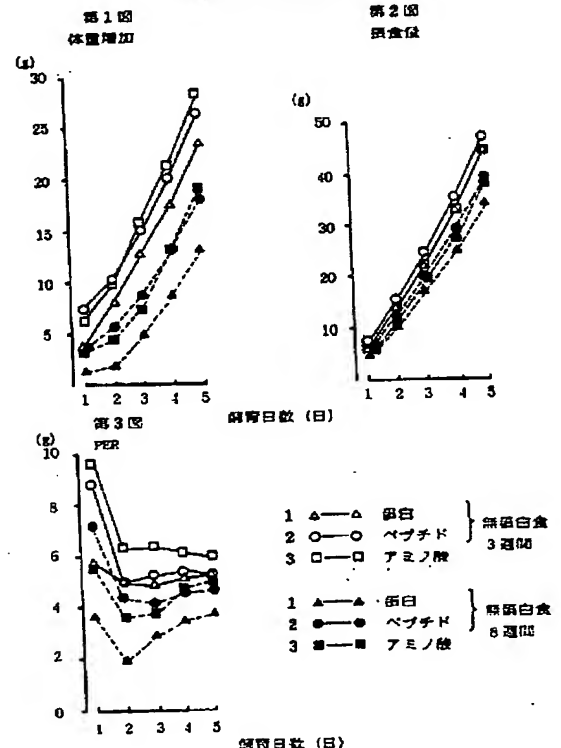
【発明の効果】

以上説明した通り、本発明は有効なペプチド栄養剤を提供しうることにより、医療のみならず、国民の健康回復及び健康増進に寄与しうる。

4. 図面の簡単な説明

第1図は、経日体重増加量を示す図、第2図は、積分摂食量を示す図、第3図は、経日蛋白利用効率を示す図、第4図は、血漿中の経日尿素窒素濃度変化を示す図、第5図は、経日血漿トランスフェリン濃度変化を示す図、第6図は、経時胃内残存窒素量を示す図、第7図は、経時小腸内残存窒素量を示す図、第8図は、経時消化管内残存窒素量(第6図と第7図の合計値)を示す図、第9図は、経時胃内容物量を示す図、第10図は、経

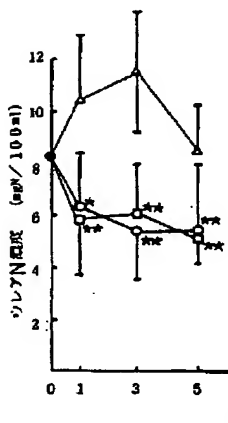
低栄養からの回復効果 (I)



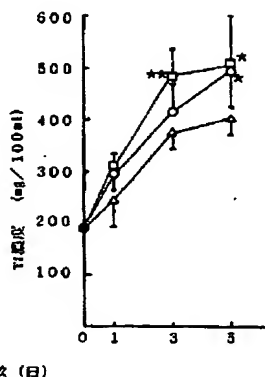
特許出願人 不二製油株式会社
代理人 弁理士 門脇 清

低栄養からの回復効果 (II)

第4図
血漿ウレア濃度

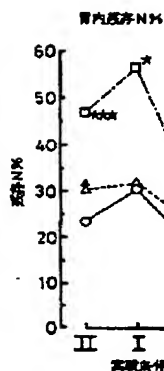


第5図
血漿トランスフェリン (Tf) 濃度

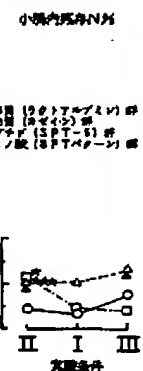


- △—△ 蛋白質
○—○ ペプチド群
□—□ アミノ酸群
- ★ 蛋白質に対して有意 (P: 0.05)
★★ 蛋白質に対して有意 (P: 0.01)

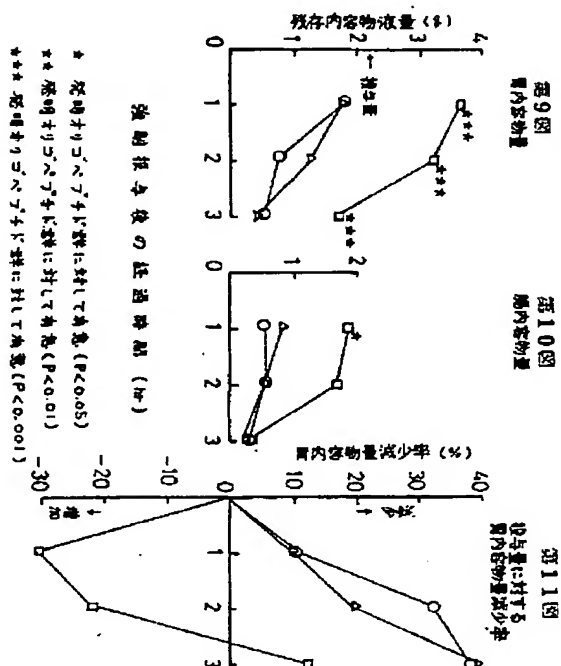
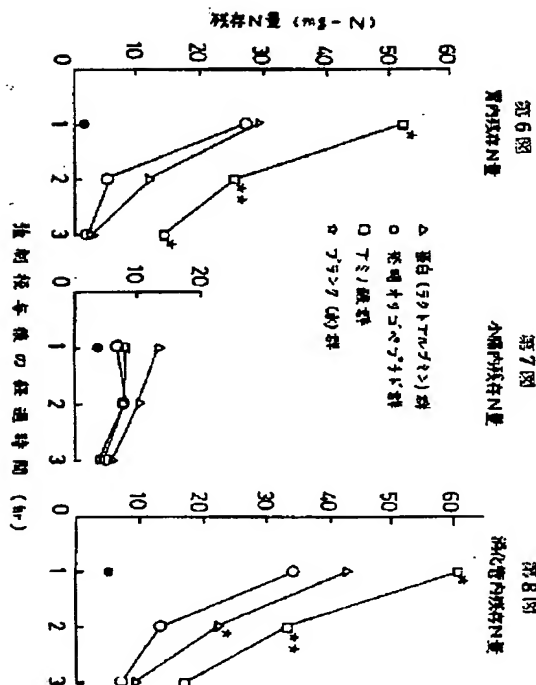
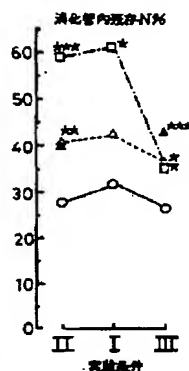
第12図



第13図



第14図

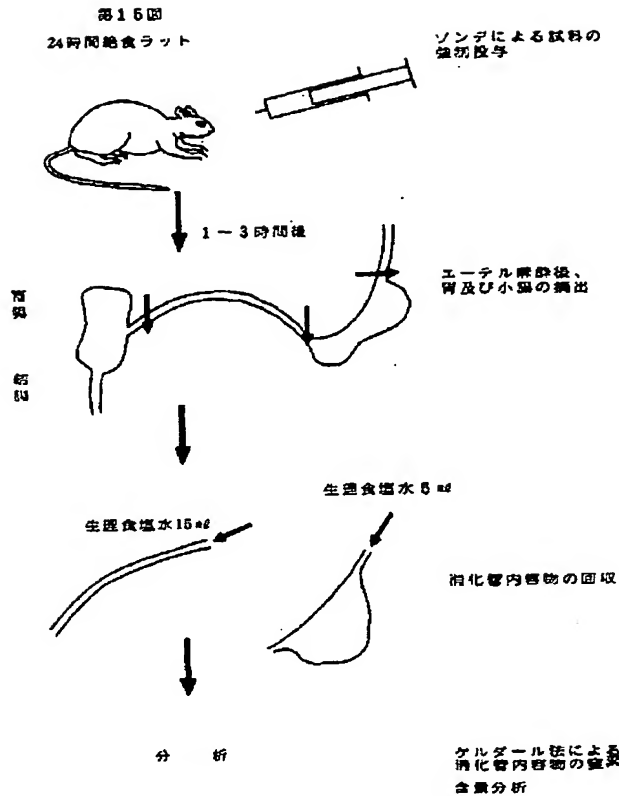


手続補正書

昭和63年 7月 1日

特許庁長官 吉田 文毅 殿

通



1. 事件の表示
昭和62年特許願第124744号
2. 発明の名称
ペプチド栄養剤
3. 補正をする者
事件との関係 特許出願人
住 所 大阪市南区八幡町6番1
名 称 不二製薬株式会社
代表者 久本 浩一郎
4. 代 理 人 532
住 所 大阪府大阪市淀川区東三国1-32-12
リビース新御堂606号
氏 名 弁護士(6294) 門脇 清
電話06-395-2714/06-391-6712
06-397-1007(FAX)
5. 補正命令の日付
なし(自発)
6. 補正により増加する発明の数 0
7. 補正の対象
(1) 明細書の「発明の詳細な説明」の項
(2) 明細書の「図面の簡単な説明」の項
(3) 図面
8. 補正の内容
(1) 別紙の通り
9. 添付書類の目録
(1) 訂正明細書 1通
(2) 図面(第16図~第23図) 1通

方式
審 査

申 出



訂正明細書

1. 発明の名称

ペプチド栄養剤

2. 特許請求の範囲

- 1 ペプチド鎖長2~10、好ましくは3~6のオリゴペプチドを主体とするペプチド栄養剤。
- 2 オリゴペプチドがダイズ蛋白由来である特許請求の範囲第1項記載の剤。

3. 発明の詳細な説明

【発明の利用分野】

本発明は、手術後又は慢性肺炎の如き消化吸収能低下時の栄養補給、栄養不良又は拒食症等による栄養失調の治療、離乳食、運動前後の栄養補給等の目的に利用されうるペプチド栄養剤に関する。(背景)

動物体を構成する細胞は全て蛋白質を主要な要素として構成されているが、動物自身は無機窒素化合物から蛋白質を合成する機能を持っていないので、成長のため必要とする蛋白質乃至新陳代謝

のため尿素、尿酸その他の形で失われる蛋白質は、全て食物の形で摂取されなければならない。

ところが、消化管の機能が低下している手術後、拒食症、飢餓等による栄養失調状態下においては、通常の食物の形で栄養補給は困難であり、このため、消化管になるべく負担をかけないで人体が吸収し易い形で多量の蛋白質を補給する必要がある。労働や運動の途中若しくはその後のように、代謝機能が亢進し、汗による窒素の損失が著しいときも栄養補給が望ましい。

このため、これまで採用されてきた一方法は、アミノ酸の形で静脈注射乃至点滴であるが、アミノ酸は電解質であるから、浸透圧の関係で高濃度にすることはできず、従ってこの方法では、成人所要蛋白量1.25g/kg/日の基準を満足するのは困難である。

そこで、肉エキス、カゼイン、卵白等の良質蛋白質の加水分解物又はアミノ酸等を経口的又は経腸的に投与する方法が普通に行われているが、味、風味等の点で不満足な点が少なくない。なお

アミノ酸混合物は、人工的に低栄養状態に置かれた動物の回復食として最も優れているが、強い苦みを有するため、ヒト用の経口栄養剤としては不向きである。

【発明が解決しようとする課題】

以上の事情に鑑み、本発明は、風味が佳良で、嫌な苦みが無く、しかも消化管よりの吸収が急速かつ良好であるペプチド栄養剤を提供するのを目的とする。

【課題を解決するための手段】

本発明者は、風味が佳良で、嫌な苦みが無く、しかも消化管よりの吸収が急速かつ良好であるペプチド栄養剤を開発する目的で多くの蛋白質及びペプチド類に付き研究を進めたところ、ここに蛋白質の酵素分解により得られたペプチド鎖長2～10、好ましくは3～6程度のオリゴペプチドを主体とする組成物が、略々上記要求を満足することを見出した。本発明はこの知見に基づくものであって、その要旨は、ペプチド鎖長2～10、好ましくはペプチド鎖長3～6のオリゴペプチドを主体

とするペプチド栄養剤に存する。以下、発明の詳細に付き記載する。

◇主剤

本発明の主剤であるペプチド鎖長2～10、好ましくは3～6のオリゴペプチドは、栄養価に優れた任意の蛋白質を好ましくはアスペルギルス属又はストレプトマイセス属微生物の産生するエンド型及びエキソ型プロテアーゼの存在下に弱酸性乃至弱アルカリ性(pH6～10、好ましくは7～9)で加水分解後、不溶物を除去し、更に酵素を失活させることにより得られる。この酵素処理液を乾燥させたものは水に易溶の白色粉末で、約5～35%程度の遊離アミノ酸を夾雑するが、苦みを全く又は殆ど有しない(参考までに、同じ蛋白原料をバチルス・ズブチリス(枯草菌)起源の酵素又はペプシンで分解したものは、2.5～4.0%程度の遊離アミノ酸を夾雑するに過ぎないが、味は極めて苦い)。なお蛋白としては、必須アミノ酸バランスがとれたものである限りどんなものでもよいが、殊にダイズ蛋白は、価格、アミノ酸バランス

等の点で実用上好ましい。

◇添加物

実験上、栄養的バランスを整え、かつは経口投与時の風味を一層良くするため、易消化性の含水炭素、脂質、ビタミン類、ミネラル類等の栄養性添加物や調味料、甘味料、香料、色素等の呈味、増臭剤及び外観改善剤を配合することができる。具体的な栄養性添加物の例としては、例えば澱粉、デキストリン、葡萄糖、麦芽糖、乳糖、脱脂乳、卵黄粉末、卵黄油、麦芽抽出物、中鎖脂肪酸、ビタミンA、チアミン、ニケタミド、リボフラビン、ビリドキシン、ナイアシン、パントテン酸、シアノコバラミン、L-アスコルビン酸、α-トコフェロール、食塩、塩化カリウム、塩化カルシウム、塩化マグネシウム、乳酸鉄等が例示される。

以上の各成分は、通常緊密に混合した粉末状態で防湿性袋、瓶、缶等内に密封して保存又は流通されるが、所望により飲料、ゼリー、顆粒剤、錠剤、カプセル剤等の形態に製剤化されてもよい。

【作用】

三週間無蛋白食で飼養され、低蛋白状態に陥った動物に、回復食として①蛋白食(10%カゼイン)、②発明ペプチド食(10%ペプチドに0.12%のメチオニンを補足)、③アミノ酸食(ペプチド食と同組成のアミノ酸混合物食)を三週間投与したところ、回復食最終日には各群共同程度の回復状態を示したが、回復期初期(食餌切り替え後数日間)では①群に比べて②群及び③群の方が摂食量、体重増加及び蛋白効率(PEP)の諸点で優れていることが判った。また回復期の血漿成分変化でも、②及び③群の血中尿素濃度が①群のそれに比べて有意に低く、生体内で窒素がより有効に利用されていることが示唆された。なお、食餌条件の変化に因る栄養状態変化に即応する指標の一つとして知られているトランスフェリン(Transferrins)濃度においても、食餌切り替え日当日から速やかな上昇が認められ、回復食給餌全期間を通じて②群及び③群の方が①群より高い値を示した。

更に、無蛋白食給餌期間を八週間に延ばした極めて厳しい低栄養状態のおかれた動物においても、②群及び③群の動物は摂食量、体重回復及びPERの何れもが①群に比べ有意に優れており、例えば低栄養期前の体重に復帰するのに要した日数及びそのための摂食量何れにおいても②及び③<①の順となった。これらの実験的事実は、発明オリゴペプチドが従来良質の蛋白とされるカゼインに比し、アミノ酸混合物と同様に、栄養改善及び成長回復効果において優れていることを示すものである。

次に発明ペプチド②とアミノ酸混合物③を対比すると、両者の25%溶液を動物(ラット)に体重100g当たり1ml強制投与したとき、胃及び腸の内容物量、残存窒素量共に前者の方が小であり、胃腸の膨らみも前者がより小さかった。更に消化管から吸収されたアミノ酸が門脈内へ出現する時間も、前者では投与後5分目から急速に濃度が上昇するのに反し、後者では出現がより遅く、かつ濃度の上昇も緩慢であった。

(3) 試験食の組成(重量部)

成 分	無蛋白食	蛋白食*
蛋白源**	0	12
スターチ	58	50
シュクロース	29	25
コーン油	5	5
ミネラル混合物***	5	5
ビタミン混合物***	1	1
セルロース粉末	2	2

* 蛋白食は①カゼイン、②発明ダイズ蛋白オリゴペプチド、③アミノ酸混合物(②及び③には粗蛋白に対しメチオニンを1.2%補足)。

**粗蛋白換算10%。

*** オリエンタル酵母精製。

分析値

(イ) 一般分析

水分	6.0%
粗蛋白含量(N×6.25)	83.2%
灰分	5.8%

これらの実験事実から、発明ペプチドが公知のアミノ酸混合物に比し急速吸収性の点で勝ることが窺われ、本ペプチドが、急速な栄養補給を必要とする生理的又は病的状態、例えばスポーツその他の激しい消耗後又は手術後の早期体力回復のための即効的栄養補給剤として、ひいては長期的な体位、体力増強剤として価値的であろうことが推測される。

【実施例】

以下、実施例により上記推論の基礎となった実験の内容及び結果並びに処方例に付き記述するが、記述は当然説明用のものであって、発明思想の内外を画するものではない。

実施例1(低栄養からの回復試験)

(A) 実験条件

- (1) 動物：5週齢のSD系アルビノラット(体重約100g)、一群6匹。
- (2) 飼育条件：1週間、市販固形飼料で予備飼育後、試験食を投与。

(以下余白)

糖質その他 5.0%

(B) 粗蛋白分析

NSI(水溶性窒素指数) 99.1
TCA可溶性蛋白(15%TCA) 98.8%
平均ペプチド鎖長(TNBS法) 3.3
遊離アミノ酸 19.9%

(A) アミノ酸分析

ト	ロ	オ	ニ		3.8
チ	シ	ニ	ン		3.4
ロ	ロ	ロ	ア	ラ	5.0
フ	エ	チ	イ	ン	1.3
シ	メ	チ	オ	ニ	1.2
メ	バ	イ	ソ	ロ	4.4
バ	イ	ソ	ロ	イ	4.4
イ	ロ	イ	ジ	ン	7.2
ロ	リ	ジ	ン		6.4
リ	ト	リ	ス	ア	1.3
ト	ヒ	ス	チ	バ	2.4
ヒ	ア	セ	リ	ン	12.0
ア	セ	グ	ル	タ	5.2
セ	グ	ル	タ	リ	20.9
グ	ル	タ	リ	シ	5.5
ル	タ	リ	シ	ニ	4.0
タ	リ	シ	ニ	ン	3.9
リ	シ	ニ	ン		7.8

(B) 実験結果

第1図～第6図に示される。

- (1) 体重の回復(第1図)：3週間無蛋白区に

おける原体重への回復は、第1図が示す通り、蛋白食投与後、アミノ酸食群、オリゴペプチド食群及びカゼイン食群の順に早くなり、夫々6.8、7.2及び7.8日を要した。8週間無蛋白区においても傾向は同様で、夫々9.5、10.2及び11.4日を要した。なお3週間無蛋白区においては、カゼイン食群投与2日後迄はオリゴペプチド食群の方がアミノ酸食群より体重の回復が早かったことが注目される。

(2) 摂食量(第2図)：3週間無蛋白区における摂食量は、オリゴペプチド食群が最も多く、カゼイン食群とアミノ酸食群は殆ど同じであった。

(3) 蛋白効率(第3図)：3週間無蛋白区では蛋白効率(PER)はアミノ酸投与区、オリゴペプチド食群及びカゼイン食群の順に低下した。8週間無蛋白区では、PERは3日後迄オリゴペプチド食群が最も高かった。この結果から、本発明のオリゴペプチドは、特に急速な栄養補給に好適であるべきことが窺知される。

(4) 血漿尿素窒素濃度(第4図)：3週間無蛋白区において、血漿中の尿素窒素濃度は、アミノ酸食群及びオリゴペプチド食群が明らかに低く、投与窒素の利用性が優れていることが分かった。なお、投与3日後ではオリゴペプチド食群の窒素濃度が最も低く、この点でもこれの即効性が示唆される。

(5) 血漿トランスフェリン濃度(第5図)：3週間無蛋白区において、血漿中のトランスフェリン蛋白濃度は、アミノ酸食群及びオリゴペプチド食群が明らかに高く、これらの窒素利用性が優れていることが示唆された。

実施例2(消化管からの消失試験)

(A)実験条件

(1) 動物：体重210～230gのSD系8アルビノラット、一群6匹。

(2) 方法(第15図参照)：24時間絶食させたラットにゾンデを用いて試料を強制投与し、1～3時間後にエーテル麻酔下に胃及び小腸を摘出し、夫々の内容物を生理食塩水15mlを用いて

洗い出し、ケルダール法により該消化管内容物の窒素含量を分析する。

(3) 実験条件：次表-1の通り：——

表-1

内 容		実験番号***		
		I	II	III
試料	蛋白質(ラクトアルブミン)	○	○	○
	蛋白質(カゼイン)	—	○	○
	発明ペプチド*	○	○	○
	アミノ酸混合物**	○	○	○
	対照(ブランク)	—	○	○
投与量	粗蛋白換算(%)	25	10	10
	体重100g当たり 液量(ml)	1.0	2.5	1.0
測定時	1時間後	○	○	○
	2時間後	○	—	—
	3時間後	○	—	—

* 組成上掲

** 上と同割合にアミノ酸を配合。

*** ○：実施，—：不実施

(4) 結果(第6図～第14図参照)：

結果は第6図乃至第14図に要約される(第6図は胃内残存窒素量、第7図は小腸内残存窒素量、第8図は、消化管内残存窒素量(第6図と第7図の合計値)、第9図は胃内容物量、第10図は小腸内容物量、第11図は投与量に対する胃内容物減少率、第12図は、投与量に対する胃内残存窒素の比率、第13図は、投与量に対する小腸胃内残存窒素の比率、第14図は投与量に対する消化管内残存窒素の比率を示すグラフである。)

第6図～第9図から、発明オリゴペプチドの消化管内吸収は最も速やかで、ラクトアルブミンに比べなお速やかな吸収を示すのに反し、体重回復実験では最良とされるアミノ酸混合物は、吸収速度の点で最低であった。この成績が実験如何により殆ど変動しないことは、第12図～第14図、殊に第14図から明白である。投与されたオリゴペプチドの68～73%は投与後3時間以内に消化管内から消失する。

また消化管内の液量を調べた第9図～第10図

においても、アミノ酸投与群の吸収は1～2時間後迄はむしろ増加の傾向にあり、3時間後でも他試料の1.5時間目の残存が観察された。特に投与量に対する胃含量・内容物の減少率を見た第6図によると、アミノ酸混合物は最初の1時間は殆ど吸収されず、その後徐々に吸収されることが窺われ、急速な吸収を期待できないことが判る。

以上の結果を総合すると、本発明に係るオリゴペプチドは、吸収速度及び吸収率の何れにおいてもラクトアルブミンに遜色が無く、寧ろ後者に勝るものであると結論される。

実施例3 (スポーツ選手に対する中期投与試験)

(a) 実験方法

① 試験対象群：某大学潜艇部の男子部員15名を対象に中期投与試験を行った。

② 被検試料

P群 (オリゴペプチド^{注1)}投与群)

量。

Ⅱ 血液：総蛋白、アルブミン、A/G比、尿素窒素、尿酸、総コレステロール、HDLコレステロール、血糖量。

(b) 実験結果

添付第16図～第19図に総括して示す。

(c) 考察

以上の実験結果を総合して考えると、供試オリゴペプチド (含有食品) 投与群の体重減少は最も著しく、これに伴い、腎臓、上腕臓、大腿臓、下腿臓等は減少し、特に、肩甲骨下部、上腕背部及び腹部の各皮脂肪の顕著な減少が見られ、除脂効果が裏付けられている。しかるに、胸臓、腹臓は増加しているので、胸筋及び腹筋等の縦線筋肉の増大が窺われ、これに伴い、背筋力、上腕屈曲力、脚伸屈力、垂直跳び、パワー等の運動能力及び筋力は、対照の蛋白投与群及び炭水化物投与群に比べて顕著に向上している。従って、このものがスポーツ用の食品としても、特に体位

T群 (分離大豆蛋白 (《フジフ630:出願人会社製》) 投与群)

C群 (炭水化物^{注2)}投与群)

注1) 大豆蛋白の加水分解により得られ実施例6記載のオリゴペプチド含有食品。

注2) 5%乳酸 2.2%、砂糖 46.24%及び51.54%

③ 投与量：P群及びT群については体重1kg当たり0.5g (蛋白質換算： $N \times 6.25$)/日、他に食事から蛋白として1.5g/kg/日摂取。C群においては摂取エネルギーとしてP群に換算した量 (試料の摂取は運動後の休息時 (午前、午後各2回) を摂取。

④ 測定項目：下記の通り：——

- I 形態：体重、胸囲、腹囲、腎臓、上腕臓 (屈曲時)、同 (伸屈時)、大腿臓、下腿臓、皮脂肪 (上腕背部)、同 (肩甲骨下部)、同 (腹部)、体脂肪率 (BFM)。
- II 運動能力：背筋力、垂直跳び、上腕屈曲力、脚伸屈力、瞬間最大パワー、仕事

体格及び筋力の増進に有効であることが認められる。

実施例4 (短期投与試験その一：予備試験)

某大学潜艇部の男子部員5名 (実施例3とは別人) に30秒間全力ベグリングを行わせた後、後記実施例6記載の大豆蛋白製オリゴペプチドを体重kg当たり10g (蛋白質換算： $N \times 6.25$) づつ液状で摂取させ、45分休憩後、再び30秒間全力ベグリングを行わせた。添付第20図に要約して示す。同図から窺われるように、各時点におけるパワーは摂取前に比べて増大しており、特に6乃至15秒の間で顕著である。このことから、本オリゴペプチドは、短距離競走のような瞬発力を要するスポーツに対し特に有効であろうことが推定される。

実施例5 (短期投与試験その2：本試験)

(a) 試験法

① 試験対象群：某大学潜艇部の男子部員8名 (前実施例3及び4とは別人)

② 試料：

P：実施例3記載のオリゴペプチド食品

T : 実験 1 と同様の分離大豆蛋白

C : 実験 1 と同様の糖液

W : 水のみ

試料 P と T は、200cc の冷水に溶かして投与。C は、原液 50cc に冷水 150cc を加えて投与。

③ 試料投与方法：第一回目の運動負荷の 1 分後に投与。

④ 測定項目

血液：血糖値、尿素態窒素、遊離脂肪酸、中性脂肪。

運動性：垂直跳び。

疲労度：フリッカー、全身反応時間

(b) 測定結果：添付第 21 図～第 23 図参照。

(c) 考察

① パワー及び仕事量（第 21 図を併せ参照）

添付第 21 図から看取される通り、パワーの平均値は、第 2 回目の方が第 1 回目より寧ろ上昇している。更に、第一回目と第二回目のベタリング相互間のパワー及び仕事量の上昇及

び下降傾向を集約すると下表 - 2 の結果が得られる。

(以下余白)

表 - 2
(パワー及び仕事量の上昇者と下降者の数)

測定項目		試験群	P 群	T 群	C 群	W 群
最大パワー	上昇		4/8	1/8	2/8	1/8
	下降		4/8	7/8	6/8	7/8
仕事量	上昇		7/8	3/8	6/8	3/8
	下降		1/8	5/8	2/8	5/8

即ち、上表の示す如く、P 群以外の各群においては、第 2 回目にパワーの減少した者の員数が上昇した者に比べ明らかに少ないが、P 群のみは人数が相半ばしている。更に仕事量においても、P 群の上昇割合は、C 群より多い。かつ仕事量においても、前者は後者に優る成績を示す。これらの事実は、オリゴペプチドが脱水化物に優る瞬発力増強乃至疲労回復作用を奏するとの推定を支持するものである。

② 垂直跳び（第 21 図を併せ参照）

垂直跳びにおける低下率は、第 21 図から窺われるように P 群が最も小さい。これは発明

オリゴペプチドが、激しい運動後における疲労回復効果が対照群に比べて顕著であることを示唆するものである。

③ フリッカー値（第 21 図を併せ参照）

第一回目と第二回目のベタリング相互間のフリッカー値の変動を、-3% を基準に比較した結果を下表 - 3 に示す。

表 - 3
(3% 以上低下者の数)

試験群 回数	P 群	T 群	C 群	W 群
1	0/8	2/8	2/8	1/8
2	1/8	1/8	4/8	1/8

上表の示す通り、疲労度の目安となるフリッカーテストにおける低下率は、各群中 P 群が最も小さく、これまた発明オリゴペプチドが疲労回復に有効であるとの推論を支持する。

④ 遊離脂肪酸及び尿素態窒素（第 22 図を併せ参照）

血中の遊離脂肪酸量は、第22図から明らかのように、P群が最も高く、第2回ベグリングの後で顕著に増加している。一方、尿素窒素量は余り増加せず、第1回目と第3回目とがほぼ同一水準に在る。これに反し、T群の尿素窒素レベルは、回を追うごとに増加し、常にP群に比べて高い水準に在る。

⑤ 以上の事実を総合して考察すると、発明オリゴペプチドが生体の脂肪代謝を亢進させる方向に何らかの影響を及ぼす結果、貯蔵脂肪が分解されて血中へ移行し、恐らくチオエステル形でエネルギーの生産に寄与し、他方摂取されたアミノ酸は、生合成経路を経て筋蛋白質に同化されるものと推定される。このような脂肪の分解と蛋白同化作用との相乗作用により、結果として、有用筋肉の増大及び脂肪の減少という二元的な効果が発揮されるものであろう。

以上実施例3～5で得られた実験事実から、本発明オリゴペプチドが、スポーツ食品としても、

急激なエネルギー消費時における疲労の回復及び瞬発力の増大等に奏功すべきことが蓋然性をもって推定される。

表 施 例 6 (処 法 例)

実施例1と同様にして得たダイズ

オリゴペプチド	82.4 部
シクロデキストリン	3.8 部
イノシン酸	0.069部
クエン酸	9.61 部
還元麦芽糖	4.1 部
バインフレーバー	0.04 部
水	300.9 部

以上を緊密に混合して栄養補給用経口栄養剤とする。このものは、急速な栄養補給を必要とする生理的又は病的状態、例えばスポーツその他の激しい消耗後又は手術後の早期体力回復のための即効的栄養補給剤乃至長期的な体位・体力向上剤として有利に利用される。

【発明の効果】

以上説明した通り、本発明は有効なペプチド栄養剤を提供しうることにより、医療のみならず、

15の健康回復、健康増進及び体位・体力の向上等に寄与しうる。

4. 図面の簡単な説明

第1図は、経日体重増加量を示す図、第2図は、積分摂食量を示す図、第3図は、経日蛋白利用率を示す図、第4図は、血漿中の経日尿素窒素濃度変化を示す図、第5図は、経日血漿トランスフェリン濃度変化を示す図、第6図は、経時胃内残存窒素量を示す図、第7図は、経時小腸内残存窒素量を示す図、第8図は、経時消化管内残存窒素量(第6図と第7図の合計値)を示す図、第9図は、経時胃内容物量を示す図、第10図は、経時小腸内容物量を示す図、第11図は、投与量に対する経時胃内容物減少率を示す図、第12図は、投与量に対する経時胃内残存窒素の比率を示す図、第13図は、投与量に対する経時小腸内残存窒素の比率、第14図は、投与量に対する消化管内残存窒素の比率を示す図、第15図は、動物実験方法を図解した略図、第16図は、実施例3の実験期間前後における体位・体格の変化を示すグラフ、第17

図は、同じく運動能力・体力変化を示すグラフ、第18図は、同じく血漿成分の変化を示すグラフ、第19図は、同じく腹部皮脂肪厚の変化を示すグラフ、第20図は、実施例4の実験におけるパワー曲線の変化を示すグラフ、第21図は、実施例5の実験におけるパワー曲線の変化を示すグラフ、第22図は、同じく疲労及び運動能力の回復効果を示すグラフ、第23図は、同じく血漿成分の変化を示すグラフである。図中の符号、パラメータその他の意味は、夫々各図中に記載される。

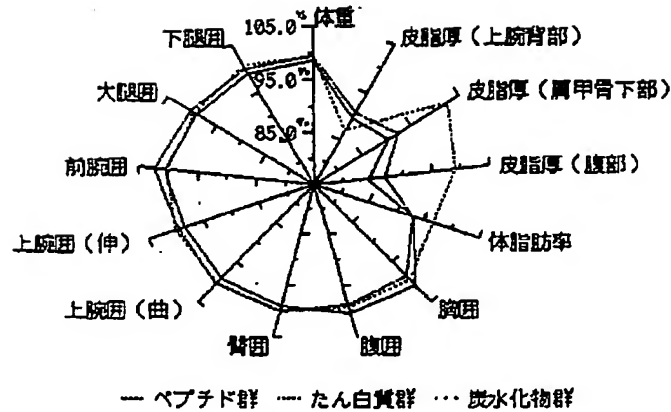
特許出願人 不二製油株式会社

代 理 人 弁 理 士 門 脇 清



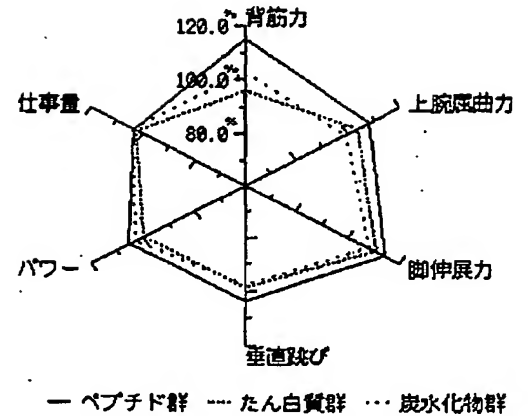
第 16 図

体位・体格



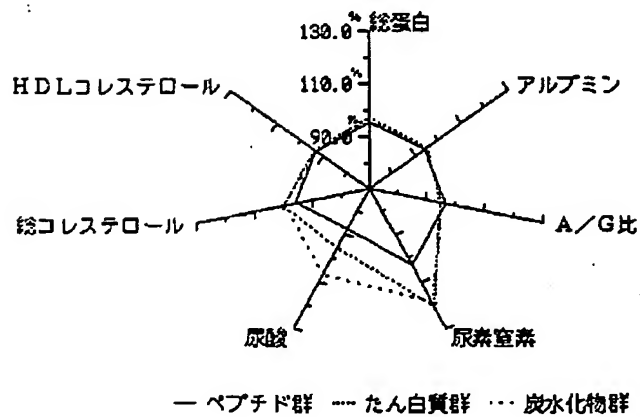
第 17 図

運動能力・体力

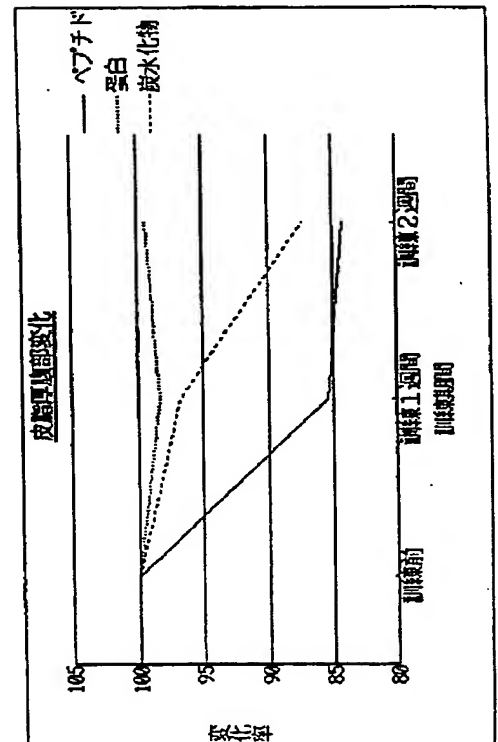


第 18 図

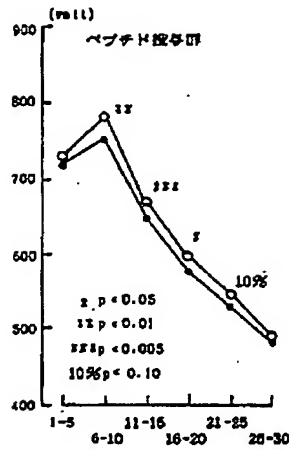
血漿成分



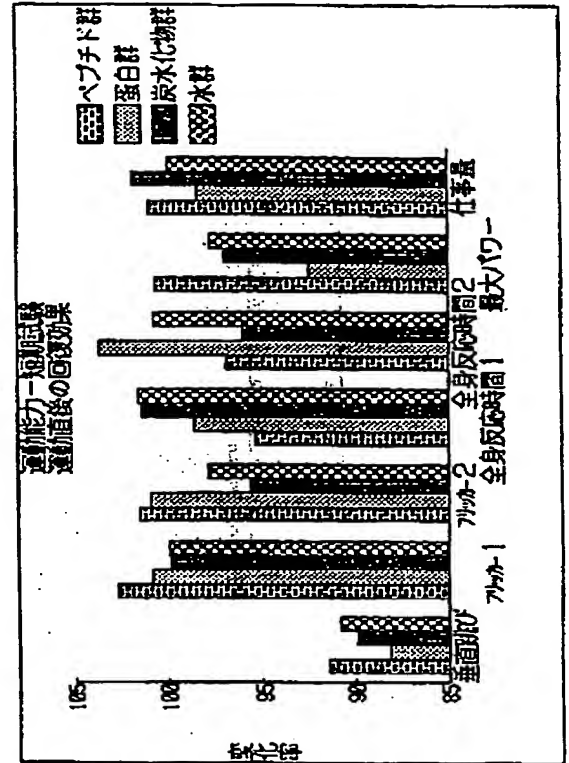
第 19 図



第 20 図



第 22 図



第 21 図

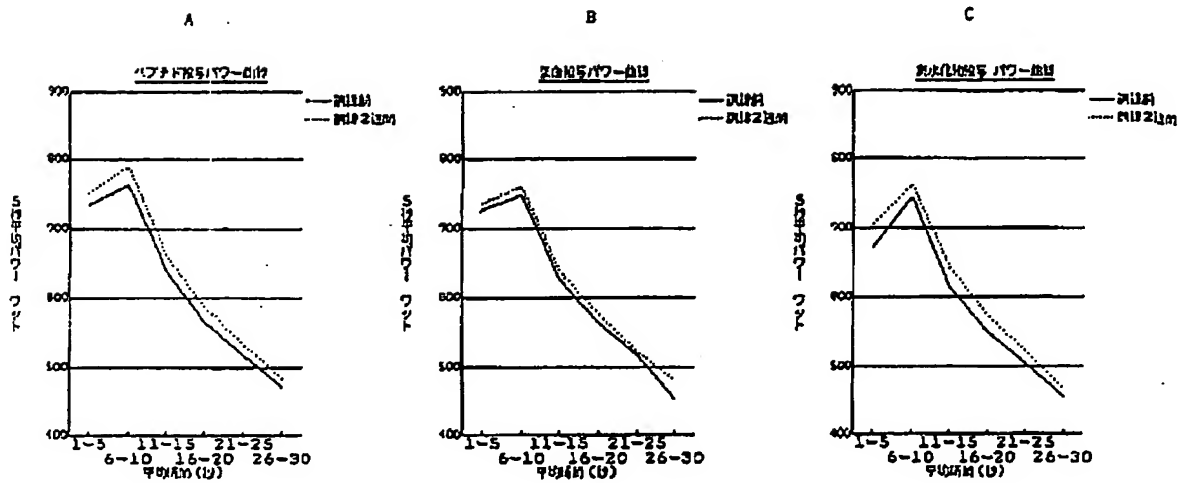
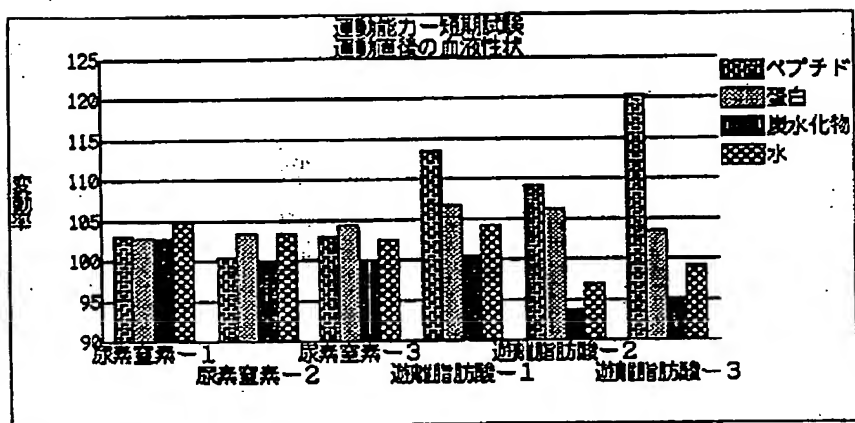


図 23



【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第1部門第1区分

【発行日】平成5年(1993)9月7日

【公開番号】特開昭63-287462

【公開日】昭和63年(1988)11月24日

【年通号数】公開特許公報63-2875

【出願番号】特願昭62-124744

【国際特許分類第5版】

A23L 1/305 8114-4B

A61K 35/78 ADD 7180-4C

37/18 8314-4C

手続補正書

平成 4 年 9 月 24 日

特許庁長官 麻生 渡 殿

1. 事件の表示

昭和62年特許願第124744号

2. 発明の名称

ペプチド栄養剤

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住 所 大阪市中央区西心斎橋2丁目1番5号

名 称 不二製油株式会社

代表者 久本 浩一郎

4. 代理人 5533

住 所 大阪府大阪市東淀川区西淡路1-15-3

ル・シェル新大阪4F

氏 名 弁理士(6294) 門脇 清

電話06-323-0590 / 06-323-8181 ;
06-323-7760(FAX)

5. 補正命令の日付

なし(自発)

6. 補正の対象

(1) 昭和63年7月1日付提出の訂正明細書の「発明の詳細な説明」の欄

(2) 昭和63年7月1日付提出の訂正明細書の「図面の簡単な説明」の欄

7. 補正の内容

(1) 訂正明細書5頁上から3行目「バランスを整え」の後に「ると共に」の文字を挿入する。

(2) 同5頁上から4行目「易消化性の含水」とあるのを「易消化性の炭水」と改める。

(3) 同5頁上から11行目「ニケタミド、」の6文字を削除する。

(4) 同7頁上から2行目「低栄養状態の」とあるのを「低栄養状態に」と改める。

(5) 同15頁上から1行目「アミノ酸投与群の吸収は」とあるのを「アミノ酸投与群の胃内容物量は」と改める。

(6) 同15頁上から7行目「急速な」とあるのを「速やかな」と改める。

(7) 同16頁上から6行目〜7行目を下記の通り改める。

「注2) 50%乳酸 2.2%, 砂糖 46.24%及び水51.54%」

(8) 同16頁下から5行目「同(伸縮性)」とあるのを「同(伸縮性)」と改める。

(9) 同25頁上から1行目「15の健康回復、」とあるのを「直後の健康回復、」と改める。

00 訂正明細書25頁上から5行目「は、積分熱量を示す図」とあるのを「は、累積熱量を示す図」と改める。

8 添付書類の目録

なし

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.